

**Vorteile und Indikation eines neuen
Pivampicillin-Präparates in Saftform
für die Pädiatrie**

Dorothea Fischer

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551905_0086

Aus der Kinderpoliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Spiess

Vorteile und Indikation eines neuen
Pivampicillin-Präparates in Saftform
für die Pädiatrie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dorothea Fischer

aus
München

1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. J. - D. Murken

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. Spiess

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.11.1975



Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Herrn Priv.Doiz.Dr.med.J.-D.Murken möchte ich für
die Überlassung des Themas,

Herrn Dr.med.C.-E.von Pilar für die großzügige Unter-
stützung und wissenschaftliche Beratung,

Fr.B.Jochner für die freundliche Unterweisung bei
den experimentellen,labortechnischen Arbeiten danken.

Inhaltsübersicht

Vorteile und Indikation eines neuen
Pivampicillin-Präparates in Saftform
für die Pädiatrie

I. Einleitung und Fragestellung

II. Material und Methoden

II.1. Gewinnung des Untersuchungsmaterials

II.1.1. Versuchsreihe 1

II.1.2. Versuchsreihe 2

II.2. Biologische Bestimmung eines Antibiotikums in Serum und Harn

II.3. Verwendete Materialien und Geräte

II.4. Aufbau und Einteilung der Kontrollplatte

II.5. Aufbau der Serum- und Harnplatten

II.6. Auswertung der Platten

II.7. Berechnung der Ampicillinmengen in Serum und Harn

III. Ergebnisse

III.1. Versuchsreihe 1

III.2. Versuchsreihe 2

IV. Diskussion

- IV.1.Vergleich von Ampicillin-Saft mit Pivampicillin-Saft und-Kapsel
- IV.2.Formen der Resistenz und die Möglichkeit ihres Auftretens bei Ampicillintherapie
- IV.3.Bedeutung des Resistenzverhaltens für die Therapie
- IV.4.Hauptanwendungsgebiete für Pivampicillin
 - IV.4.1.Haemophilus-Influenzae-Infektionen
 - IV.4.2.Enterokokken-Infektionen
 - IV.4.3.Salmonellendauerausscheider
- IV.5.Vergleich der möglichen Nebenwirkungen von Pivampicillin und Ampicillin
 - IV.5.1.Allergie
 - IV.5.2.Resorption in Abhängigkeit von der Magenfüllung
 - IV.5.3.Einfluß auf die Darmflora
 - IV.5.4.Toxizität
 - IV.5.5.Wechselwirkung mit anderen Medikamenten
- IV.6.Andere mit Pivampicillin vergleichbare, oral-verabreichbare Breitbandantibiotika in der Pädiatrie
- IV.7.Stellenwert und Prüfung der Einsetzbarkeit des Pivampicillin
- V.Zusammenfassung

I. Einleitung und Fragestellung

Die Chemotherapie stellt seit ihren Anfängen im Jahr 1910 (Paul Ehrlich) die bedeutendste Behandlungsmethode bei Infektionskrankheiten dar. Mit zu den wichtigsten und am häufigsten angewandten Chemotherapeutika im Kampf gegen infektiöse Erreger gehören die Penicilline. Der Resistenzausbildung dieser Mikroorganismen gegen Penicillin bei längerer Anwendung versucht man durch stete Neuentwicklung von Penicillinanalogen und -derivaten zu begegnen. Bei diesen Präparaten wird besonderes Augenmerk auf eine gute Resorptionsfähigkeit im Magen-Darm-Trakt, auf eine geringe Bindung an Serumeiweiß sowie auf eine gute Diffusion in infiziertes Gewebe gerichtet; schließlich soll bei eingeschränkter Nierenfunktion keine toxische Kumulation eintreten.

Vom Penicillinderivat Ampicillin sind in den letzten Jahren folgende analoge Verbindungen entwickelt worden: dessen Ester Pivampicillin und außerdem Amoxycillin, Epicillin, Ciclacillin und Hetacillin. Da Pivampicillin nach Spaltung des Esters als Ampicillin resorbiert wird, bestehen besonders für die Anwendung in der Pädiatrie bezüglich der Nebenwirkungen die geringsten

Bedenken. Ob wegen seiner gesteigerten Resorption nach oraler Gabe manchmal auf eine parenterale Verabfolgung von Ampicillin verzichtet werden kann, soll anhand von Serum- und Harnspiegelbestimmungen von Kindern untersucht werden. Da bei Kleinkindern und Säuglingen nur Antibiotika in Saftform statt der bisher vorhandenen Kapseln eingesetzt werden können, war es notwendig, eine neue galenische Form des Pivampicillin als Saft bei einer ausreichenden Zahl von Kindern zu erproben, um festzustellen, ob unter gleichen Versuchsbedingungen ähnlich vorteilhafte Resorptionsquoten wie bei Pivampicillin-Kapsel-Einnahme zu erzielen sind. (2) Dies würde bedeuten, daß das Indikationsgebiet für i.m.-angewandtes Ampicillin das gleiche wäre wie nach oraler Pivampicillin-Verabreichung.

Außerdem soll geprüft werden, inwieweit für die früher mit Ampicillin behandelten Infektionserreger höhere Serumspiegel notwendig sind, die die Neueinführung Ampicillin-ähnlicher Präparate rechtfertigen. Für das Erregerverhalten gibt es nämlich folgende verschiedene Möglichkeiten:

1. Die Erreger behalten ihre alte hohe Sensibilität; sie sind auch bei geringerer Resorptionsquote des Ampicillins somit erfassbar.

2. Die Erreger waren weniger sensibel oder sind es geworden; durch die bessere Resorption der neuen Ampicillin-Form sind sie dennoch erfassbar.
3. Die Erreger sind wenig sensibel bis resistent; sie liegen z.T. wie bisher nur im therapeutischen Bereich hoher i.v.-Gaben von Ampicillin.

Anhand von Literaturangaben soll gezeigt werden, welche Möglichkeiten der Resistenzentwicklung es gibt und welche Bedeutung sie für die Ampicillin-Anwendung in jeglicher Form in den nächsten Jahren haben werden.

Außer der Indikation der neuen Präparate aufgrund ihrer höheren Serumspiegel, ergibt sich die Fragestellung, ob die Nebenwirkungen des Ampicillins wie Durchfall, Exanthem und echte Penicillinallergie bei Ampicillin-ähnlichen Präparaten nach oraler Gabe prozentual niedriger sind, so daß sich daraus ein weiterer Vorteil für diese Präparate ergeben würde.

Letztlich wird der Stellenwert des Pivampicillins im Rahmen der antiinfektiösen Therapie im Vergleich mit anderen Präparaten diskutiert, die auch in Saftform zur Verfügung stehen und ein verwandtes Wirkungsspektrum haben.

II. Material und Methoden

II.1. Gewinnung des Untersuchungsmaterials

II.1.1. Versuchsreihe 1

Bei 14 stationären Kindern mit einem Körpergewicht über 20 kg wurden bei einer Reihenuntersuchung Erkrankungen im Hals- und Rachenraum festgestellt. Es wurden Rachenabstriche auf pathogene Keime untersucht. Die Kinder wurden mit einem Pivampicillinpräparat in Saftform (Sharp & Dohme) behandelt, die Dosis wurde wie folgt auf das Körpergewicht bezogen:

20-30 kg KG: 350 mg

30-40 kg KG: 700 mg

d.h. 1/4 Tagesdosis, die 50 mg/kg Körpergewicht betrug, also je 12,5 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis.

Den Kindern wurde vor sowie 30', 60', 90', 120' und 210' nach Einnahme des Medikamentes Blut (0,5-1,0 ml) aus der Fingerbeere oder der v. cubitalis steril abgenommen. Harn konnte nicht von allen Kindern und auch nicht immer zu bestimmten Zeiten erhalten werden.

Nach Abseren wurden die Proben bei -20°C aufbewahrt.

II.1.2. Versuchsreihe 2

Nach Prüfung, ob eine Behandlung mit Pivampicillin notwendig sei, wurde 15 Kindern entweder Ampicillin (Charge A) in einer Konzentration von 12,5 mg/kg Körpergewicht Einzeldosis oder Pivampicillin (Charge B) in einer Konzentration von entsprechend 12,5 mg/kg Körpergewicht Ampicillin-Äquivalent als Einzeldosis oder Pivampicillin (Charge C) in einer Konzentration entsprechend 6,25 mg/kg Körpergewicht Einzeldosis Ampicillin-Äquivalent in Saftform (Sharp & Dohme) verabreicht. Die Abnahmezeiten lagen wieder vor der Einnahme des Medikamentes und 30', 60', 90' und 120' nach Verabreichung. Harn konnte auch wieder nicht von allen Patienten und zu bestimmten Zeiten erhalten werden. Die Serumproben wurden genauso wie in Versuch 1 gewonnen und aufbewahrt.

Die Harnproben wurden in beiden Versuchsreihen nach Keimfreifiltration ebenfalls eingefroren.

Alle Serum- und Harnproben wurden mit einem Mikro-Reihenverdünnungstest (2,12) auf ihren Gehalt an Ampicillin untersucht.

II.2. Biologische Bestimmung eines Antibiotikums in Serum und Harn

Biologische Tests erfordern eine sehr genaue und sterile Arbeitsweise mit konstanten Verhältnissen, damit eine befriedigende Genauigkeit der Ergebnisse erzielt werden kann. Mit ihrer Hilfe ist es möglich, selbst kleinste Antibiotikamengen nachzuweisen und zu berechnen, die mit den gebräuchlichen gravimetrischen und titrimetrischen Methoden gar nicht mehr bestimmbar wären.

Die nachgewiesenen Konzentrationen entsprechen antimikrobiell aktiven Mengen, sowohl eiweißgebundenes - in vivo inaktives - als auch freies aktives Antibiotikum. Bei beiden Versuchsreihen wurde die Säurebildung und das Sediment eines Testkeimes, eines laboreigenen *Staph. aureus*, bei Serum und Harn mit unbekanntem Ampicillingehalt im Vergleich zu Lösungen mit bekannter Ampicillinkonzentration als Indikator verwendet. Die Nährlösung kann kohlenhydrathaltig und der Testkeim zuckervergärend sein.

Staph. aureus bewies bei allen Versuchen ein gutes Wachstum, körniges Sediment, mit Indikator einen deutlichen Farbumschlag und die mit ihm erzielten Wer-

te waren gut ablesbar und exakt reproduzierbar. Voraussetzung für Reproduzierbarkeit ist eine gleichmäßige Keimeinsaat; in beiden Versuchsreihen wurde der Keim aus der Stammlösung auf ca. 10^3 Keime/ml Testbouillon verdünnt. Dies ergibt bei konstanten Versuchsbedingungen eine reproduzierbare minimale Hemmkonzentration (MHK).

II.3. Verwendete Materialien und Geräte

Außer dem schon erwähnten Testkeim und seiner Verdünnung in Peptonbouillon, wurden als Nährlösungen in Versuch 1 modifizierte Leinbrocklösung, in Versuch 2 Antibiotikabouillon von Grove und Randall verwendet. Die Antibiotikabouillon hatte den großen Vorteil gegenüber der Leinbrocklösung, daß sie keinen Glukosezusatz braucht, damit *Staph. aureus* ein dickes Sediment zeigt. Als Indikatorlösung wurde Bromthymolblau 0,1 %ig verwendet, sein Indikatorbereich war bei pH 6 gelb, bei pH 7 grün und bei pH 8 blau.

Die Seren, die man an einem Versuchstag verarbeiten kann, wurden mit den entsprechenden Nährlösungen soweit vorverdünnt, daß es gelang mit 4 Reihen bis zur MHK feinabgestuft zu titrieren, ohne durch unnötige Verdünnungsschritte Titrierfehler zu vergrößern.

Um Aktivitätsverluste zu vermeiden, wurden alle Proben möglichst nur einmal aufgetaut und schnell verarbeitet. Lagen die Werte außerhalb des erwarteten Bereiches, wurde zur Nachbestimmung ein Sonderschema zur Bestimmung von Höchst- und Tiefstwerten angelegt.

Mit den Harnproben wurde analog verfahren, sie wurden sehr stark vorverdünnt, da man bei ihnen sehr hohe Ampicillinkonzentrationen erwarten konnte. Die Sprünge zwischen den einzelnen Verdünnungsschritten waren hier auch wesentlich größer.

Aus frisch geöffneten Deripen^R- (1. Versuchsreihe) und Binotal^R-Ampullen (2. Versuchsreihe) wurden mit der Analysenwaage 106,00 mg Ampicillin-Na abgewogen und mit aqua dest. in Meßkolben auf die 100-fache MHK gebracht und anschließend in Antibiotikabouillon auf die 10-fache MHK von 0,3 µg/ml austitriert.

Außer den genannten Lösungen wurden folgende Geräte verwendet:

Sterile Eppendorfhütchen

Eppendorfpipetten und sterile Spitzen

Microtiter-Testplatten System Cooke M 220-224, steril verpackt

Kapelle mit UV-Licht

Mikroskop mit Zählkammer

Dunkelfeldbeleuchtung zum Ablesen der Platten

Analysenwaage

Aluminiumfolie

feuchte Kammer

Brutschrank

II.4. Aufbau und Einteilung der Kontrollplatte

Die Kontrollplatte bestand aus je 4 abgestuften Verdünnungsreihen im Bereich der MHK des Testkeimes als Doppelbestimmung, je 3 Reihen wurden 1:2, die 4. 1:3 titriert, so daß immer eine genau reproduzierbare Bestimmung der MHK von 0,25 bis 0,3 µg/ml erzielt wurde. Sterilitätskontrollen für die Nährlösung und Reinheitsnachweis der Testkeimsuspension wurden durchgeführt. Nach der Titration wurde den einzelnen Mulden eine ihrem Inhalt entsprechende Menge der Bakterienverdünnung zugefügt, die Platte mit abgeflammter Aluminiumfolie abgedeckt und 12-18 Stunden bebrütet.

An jedem Versuchstag wurde eine neue Kontrollplatte angefertigt, um die jeweils für den Versuchstag geltende MHK ablesen und genaue Umrechnung der Serumkonzentration vornehmen zu können.

II.5. Aufbau der Serum- und Harnplatten

Der Aufbau entsprach im wesentlichen dem der Kontrollplatte, nach geeigneter Vorverdünnung der Seren und Urinproben wurde in analoger Weise titriert und anschließend Bakteriensuspension zugegeben. Die Platten wurden entsprechend abgedeckt und bebrütet.

II.6. Auswertung der Platten

Die Ablesung erfolgte nach 18 Stunden Bebrütung über Dunkelfeld auf das typisch körnige Sediment des Testkeimes der bewachsenen Mulden sowie über Hellfeld der Säurenachweis durch zugetropfte Bromthymolblau-Indikatorlösung. Beides erlaubte die Unterscheidung des Testkeimes von Verunreinigungen, die durch Ausstriche auf Agar-Platten in seltenen Fällen nachweisbar waren. Der Farbumschlag des Indikators war für bewachsen gelb, für unbewachsen grün.

II.7. Berechnung der Ampicillinmengen in Seren und Harn

Aus dem Ergebnis der Kontrollplatte war die MHK des Keimes für den Versuchstag eindeutig ablesbar. Der reziproke Wert der stärksten Verdünnung eines Serums, bei

der der Keim gerade noch in seinem Wachstum gehemmt wurde, wird mit der MHK multipliziert und so die Ampicillin-konzentration des Serums oder Harns in $\mu\text{g/ml}$ erhalten.

III. Ergebnisse

III.1. Versuchsreihe 1

Die graphischen Darstellungen 1-8 zeigen die unterschiedlichen Serumspiegelverläufe der Probanden, die 700 mg eingenommen haben, die Abbildungen 9-14 die Verläufe der Serumspiegel bei den Probanden, die 350 mg Dosis bekamen. Abb. 15 bzw. 16 zeigen die Durchschnittskurven für die Probanden mit 350 bzw. 700 mg Dosis. Die Maximalwerte zu den einzelnen Zeitpunkten sind durch Kreuze gekennzeichnet. In Abb. 17 sind die Werte aller Probanden in einer Durchschnittskurve zusammengefasst. Den Verlauf der Harnspiegel zeigt Abb. 18.

In Tabelle 1 sind alle Werte der einzelnen Probanden aufgeführt, in Tabelle 2 die Werte der Urinproben.

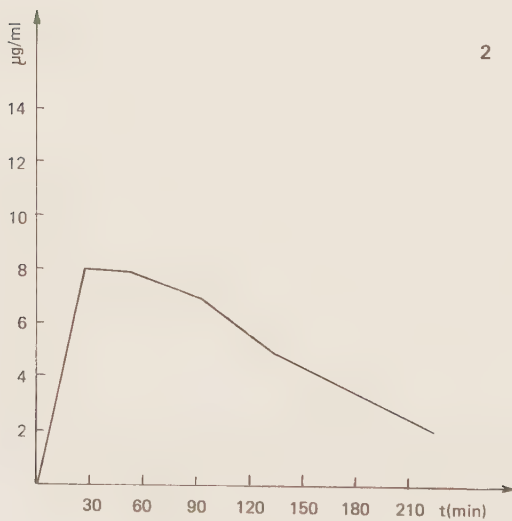
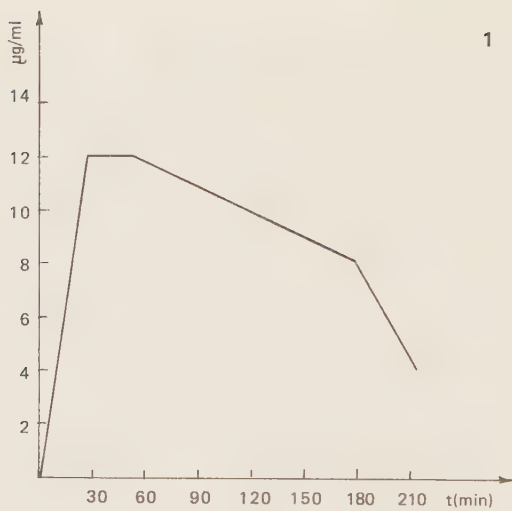
Aus den einzelnen graphischen Darstellungen für die Probanden sind die individuell großen Unterschiede der Kurvenverläufe, die bei einigen verzögerte Resorption und die schwankenden Spitzenwerte ersichtlich. Diese bewegen sich für 350 mg zwischen 7 und 12 $\mu\text{g/ml}$, für 700 mg zwischen 6 und 14 $\mu\text{g/ml}$. Da sich die Dosierung nach dem Körpergewicht richtete, findet sich durchschnittlich gleiche Resorption bei ähnlicher Dosierung.

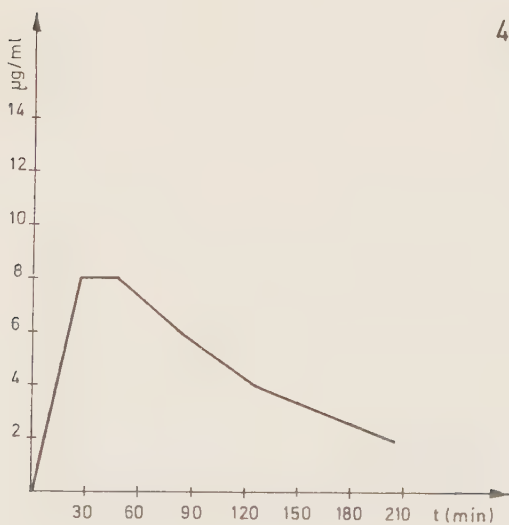
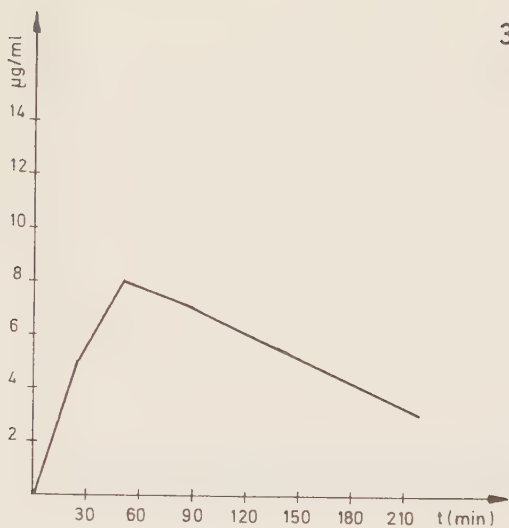
Der Durchschnitt der Maxima betrug für 350 mg

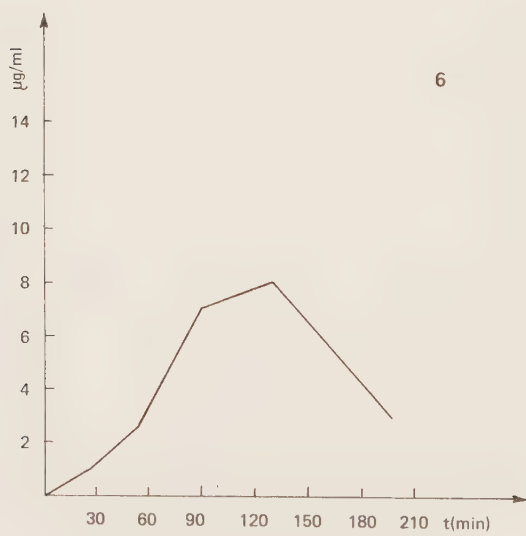
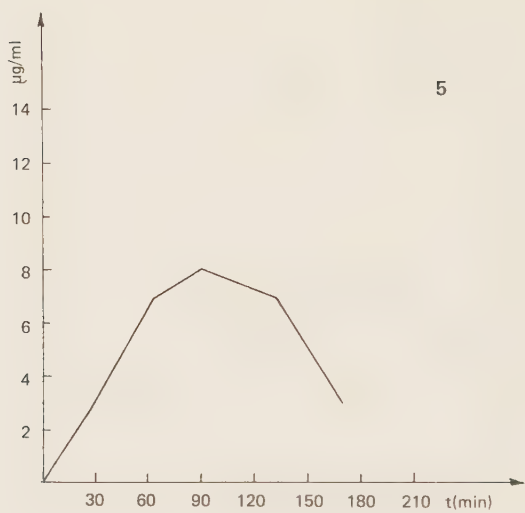
8,7 µg/ml, für 700 mg 8,6 µg/ml, für alle Probanden zeigt die Durchschnittskurve aber nur einen Spitzenwert von 7,3 µg/ml, da jeder Proband sein persönliches Maximum zu einem anderen Zeitpunkt erreichte. Durchschnittlich hatten die Probanden mit 350 mg Dosis ihr Maximum nach 63 Minuten, die mit 700 mg ihres erst nach 92 Minuten erreicht. Die Halbwertszeit von 3,75 µg/ml lag durchschnittlich bei allen Probanden um 200 Minuten.

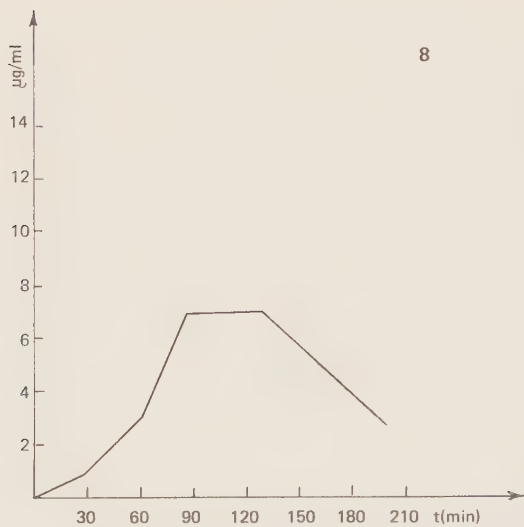
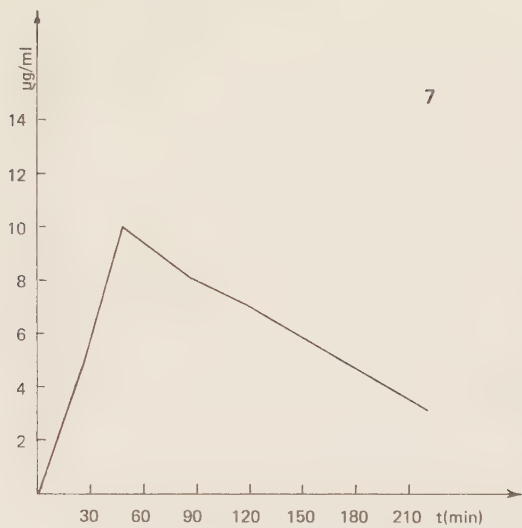
Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß hohe Serumspiegel bezogen auf die durchschnittlichen Maximalwerte erreicht wurden, daß also eine gute Resorption des Pivampicillin-Saftes angenommen werden kann. Die Serumspiegel erreichen schnell hohe Werte, die aber auch bald wieder abfallen. Dies ist für die Dosierung zur Erhaltung konstanter Spiegel von Bedeutung.

Da nicht von allen Probanden und nicht zu allen Zeiten Harnproben erhalten werden konnten, läßt sich von wenigen Einzelwerten nur Folgendes schließen: Bei 120 Minuten nach der Einnahme wurde ein durchschnittlicher Harnspiegel von 2375 µg/ml erreicht; dieser Zeitpunkt stellt zugleich den Bereich für das zu erwartende Maximum bei allen untersuchten Urinproben dar. Im Harn wurden also ebenfalls hohe Ampicillinmengen festgestellt.

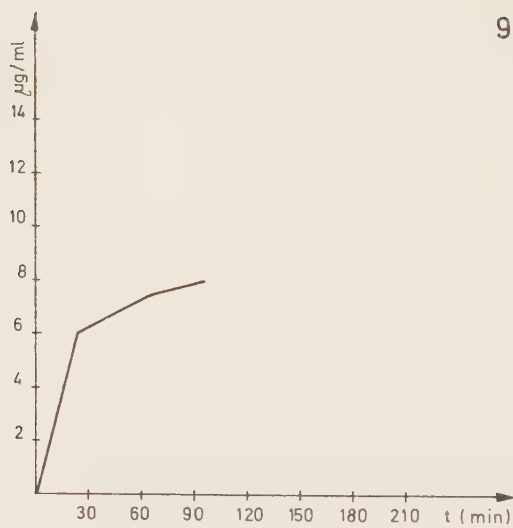




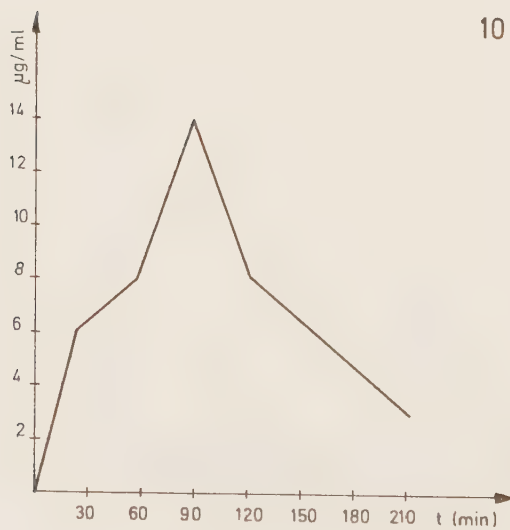


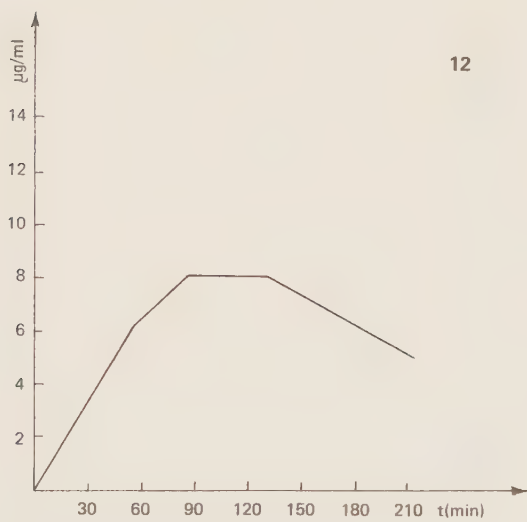
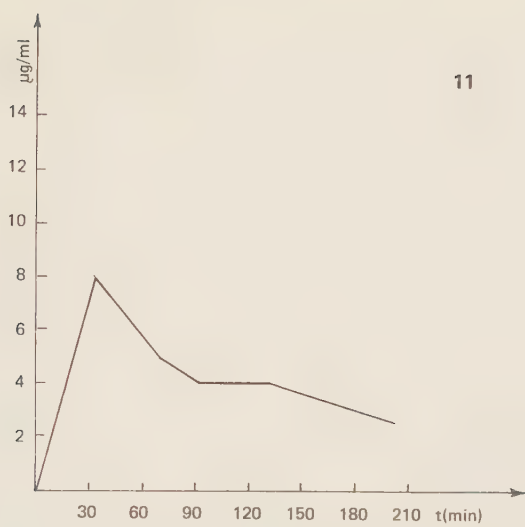


9

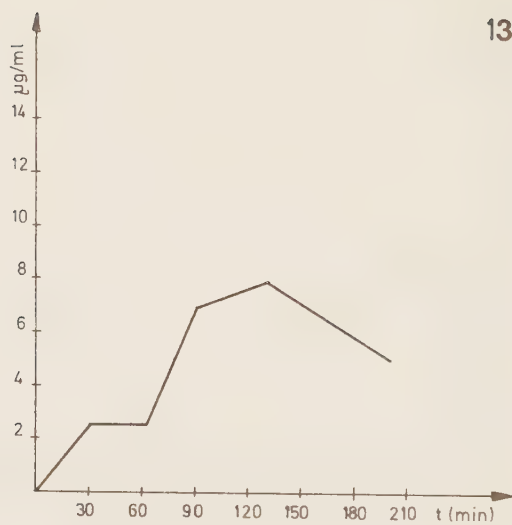


10





13



14

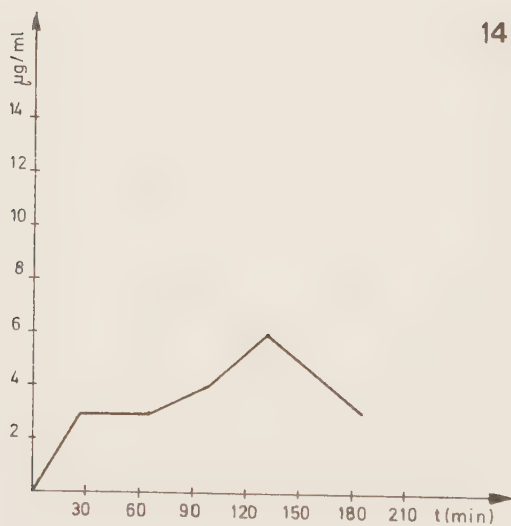




Abb. 15

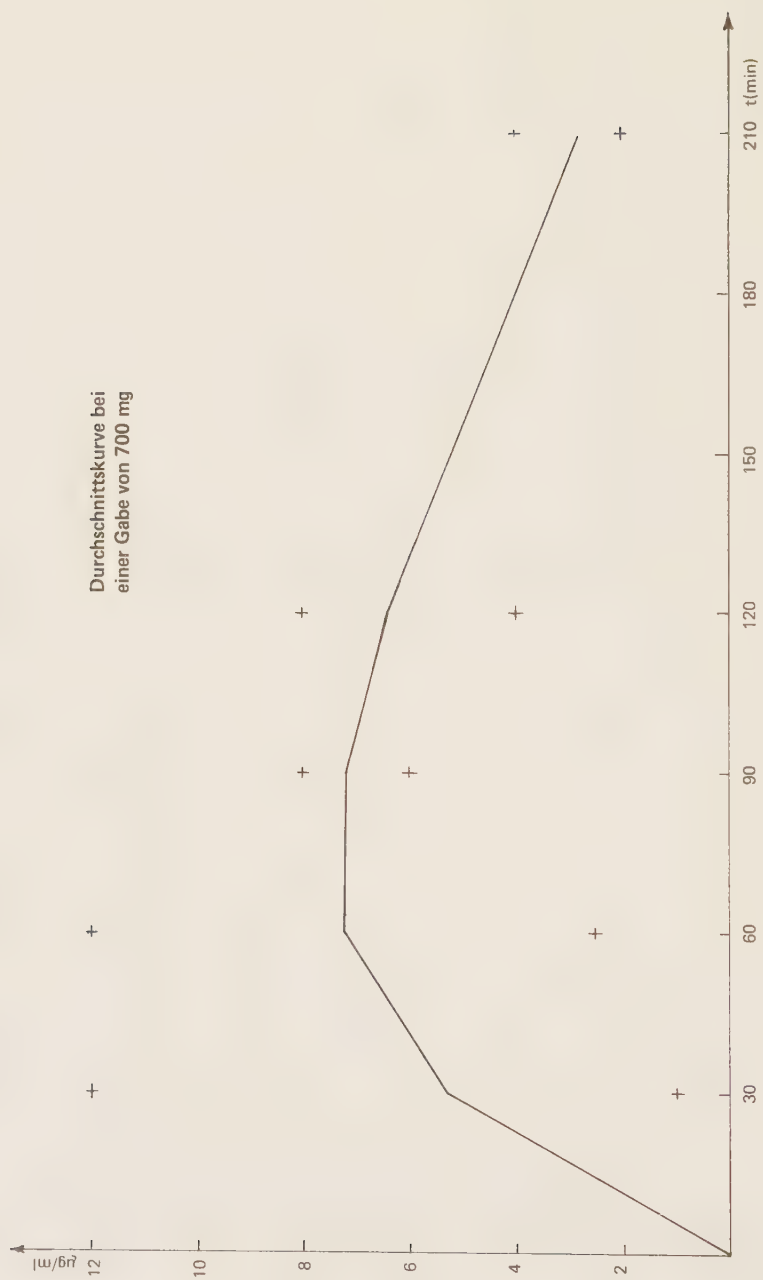


Abb. 16

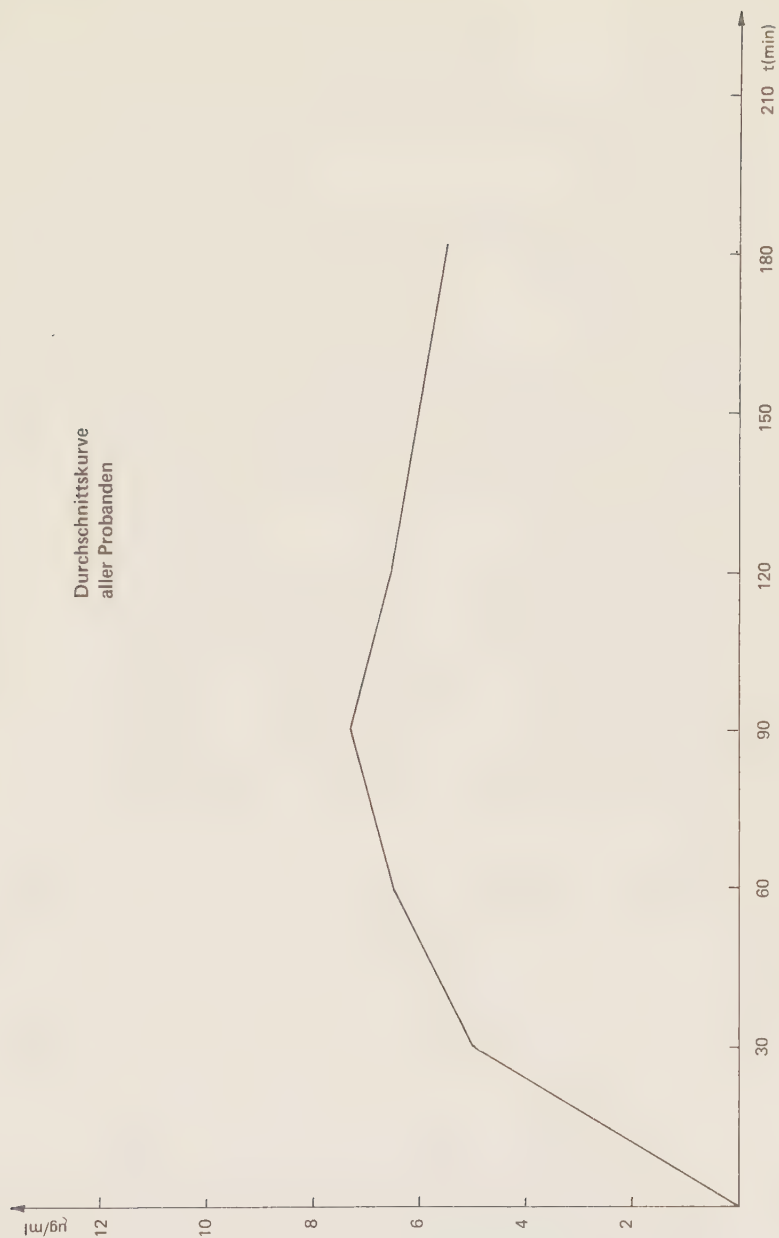


Abb. 17



Abb. 18

Tabelle 1 : Ampicillinserumspiegel in $\mu\text{g/ml}$

Proband	30'	60'	90'	120'	180'	210'
700 mg:						
1 F.S.	12	12	-	-	8	4
2 K.K.	8	8	7	5	-	2
3 E.M.	5	8	-	-	-	3
4 G.M.	8	8	6	4	-	2
5 C.E.	3	7	8	7	-	3
6 A.W.	1	2,5	7	8	-	3
7 W.S.	5	10	8	7	-	3
8 S.K.	1	3	7	7	-	2,5
350 mg:						
9 T.v.B.	6	7,5	8	-	-	-
10 J.D.	6	8	14	8	-	3
11 D.S.	8	5	4	4	-	2,5
12 M.B.	2,5	6	8	8	-	5
13 S.A.	2,5	2,5	7	8	-	5
14 K.N.	3	3	4	6	3	-
Mittelwerte	5	6,5	7,3	6,5	5,5	3,2

Tabelle 2 : Ampicillin-Urinspiegel in $\mu\text{g/ml}$

Proband	30'	60'	120'	210'
1	25			
2			1500	
3	100			
4	400			
7			1500	500
10	100			
11			2500	
12		150	2000	1000

III.2. Versuchsreihe 2

Bei Charge A (Ampicillin-Na) wurden maximal 2,9 $\mu\text{g/ml}$ nach 100 Minuten erreicht. Dies bedeutet für die Therapie, daß weder mit sehr schneller noch befriedigender Resorption nach Ampicillin-Saft-Einnahme gerechnet werden kann. Die Halbwertszeit von 1,4 $\mu\text{g/ml}$ beträgt hier 195 Minuten. Diese entspricht etwa der Halbwertszeit des in Versuch 1 verwendeten Pivampicillin-Saftes. Die Spitzenwerte schwanken zwischen 2 und 4,8 $\mu\text{g/ml}$.

Abb.19 zeigt die Durchschnittskurve aller Probanden, die Ampicillin-Saft einnahmen, ihre Einzelkurven sind in Abb.20-24 dargestellt.

Wesentlich höhere Serumspiegelwerte wurden bei den mit Charge B (Pivampicillin-Saft) behandelten Probanden gefunden. Der durchschnittliche Spitzenwert wird schon nach 34 Minuten erreicht und liegt bei 8 $\mu\text{g/ml}$, beträgt also fast ein 3-faches des in Charge A erzielten Maximums. Die durchschnittliche Halbwertszeit von 4 $\mu\text{g/ml}$ liegt bei 128 Minuten; dies deutet auf einen raschen Konzentrationsabfall hin. Die Spitzenwerte schwanken zwischen 4,8 und 16 $\mu\text{g/ml}$.

Abb.25 zeigt die Durchschnittskurve von Charge B, die Verläufe der Einzelkurven sind den Abb.26-30 zu entnehmen.

Tabelle 1 : Ampicillinserumspiegel in µg/ml

Proband	30'	60'	90'	120'	180'	210'
700 mg:						
1 F.S.	12	12	-	-	8	4
2 K.K.	8	8	7	5	-	2
3 E.M.	5	8	-	-	-	3
4 G.M.	8	8	6	4	-	2
5 C.E.	3	7	8	7	-	3
6 A.W.	1	2,5	7	8	-	3
7 W.S.	5	10	8	7	-	3
8 S.K.	1	3	7	7	-	2,5
350 mg:						
9 T.v.B.	6	7,5	8	-	-	-
10 J.D.	6	8	14	8	-	3
11 D.S.	8	5	4	4	-	2,5
12 M.B.	2,5	6	8	8	-	5
13 S.A.	2,5	2,5	7	8	-	5
14 K.N.	3	3	4	6	3	-
Mittelwerte	5	6,5	7,3	6,5	5,5	3,2

Tabelle 2 : Ampicillin-Urinspiegel in µg/ml

Proband	30'	60'	120'	210'
1	25			
2			1500	
3	100			
4	400			
7			1500	500
10	100			
11			2500	
12		150	2000	1000

III.2. Versuchsreihe 2

Bei Charge A (Ampicillin-Na) wurden maximal $2,9 \mu\text{g/ml}$ nach 100 Minuten erreicht. Dies bedeutet für die Therapie, daß weder mit sehr schneller noch befriedigender Resorption nach Ampicillin-Saft-Einnahme gerechnet werden kann. Die Halbwertszeit von $1,4 \mu\text{g/ml}$ beträgt hier 195 Minuten. Diese entspricht etwa der Halbwertszeit des in Versuch 1 verwendeten Pivampicillin-Saftes. Die Spitzenwerte schwanken zwischen 2 und $4,8 \mu\text{g/ml}$.

Abb. 19 zeigt die Durchschnittskurve aller Probanden, die Ampicillin-Saft einnahmen, ihre Einzelkurven sind in Abb. 20-24 dargestellt.

Wesentlich höhere Serumspiegelwerte wurden bei den mit Charge B (Pivampicillin-Saft) behandelten Probanden gefunden. Der durchschnittliche Spitzenwert wird schon nach 34 Minuten erreicht und liegt bei $8 \mu\text{g/ml}$, beträgt also fast ein 3-faches des in Charge A erzielten Maximums. Die durchschnittliche Halbwertszeit von $4 \mu\text{g/ml}$ liegt bei 128 Minuten; dies deutet auf einen raschen Konzentrationsabfall hin. Die Spitzenwerte schwanken zwischen $4,8$ und $16 \mu\text{g/ml}$.

Abb. 25 zeigt die Durchschnittskurve von Charge B, die Verläufe der Einzelkurven sind den Abb. 26-30 zu entnehmen.

Da es sich bei Charge C um Pivampicillin-Saft mit halber Konzentration von Charge B handelt, liegen auch die Werte erwartungsgemäß in einem niedrigeren Bereich. Der durchschnittliche Spitzenwert wird nach 124 Minuten mit $3,4 \mu\text{g/ml}$ erreicht; er liegt damit nur wenig über dem in Charge A von Ampicillin-Saft erzielten Maximum. Die Spitzenwerte schwanken zwischen $2,8$ und $4,8 \mu\text{g/ml}$, wieder ähnlich wie bei Charge A. Die Halbwertszeit von $1,7 \mu\text{g/ml}$ wird nach 176 Minuten erreicht.

Abb. 31 stellt die Durchschnittskurve für alle Probanden der Charge C graphisch dar; die Einzelkurven sind den Abb. 32-36 zu entnehmen.

Aus den Urinproben lassen sich keine repräsentativen Durchschnittswerte errechnen, da sie von unterschiedlichen Zeitpunkten und nicht von einer ausreichenden Zahl von Probanden stammen. Es läßt sich nur feststellen, daß die Spiegel nach 2-3 Stunden einen Wert zwischen 800 und $1600 \mu\text{g/ml}$ erreichten, gleichgültig, ob es sich um Ampicillin- oder Pivampicillinproben handelte.

In Tabelle 3 sind die einzelnen Werte für die Seren der Probanden, in Tabelle 4 die für die Urine aufgeführt.

Abb. 19

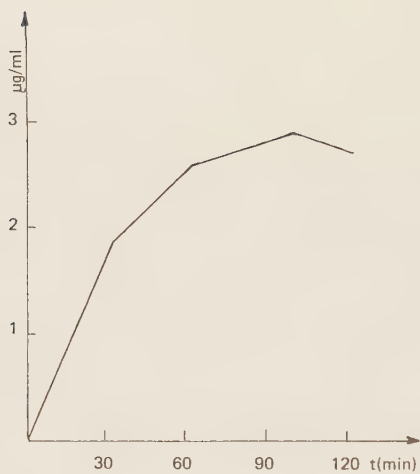


Abb. 20

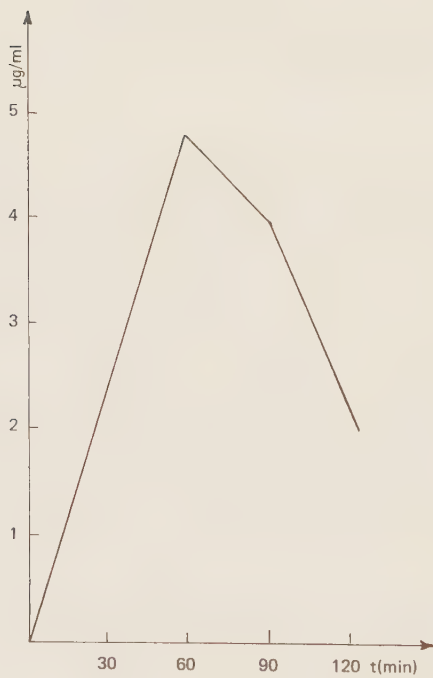


Abb. 21

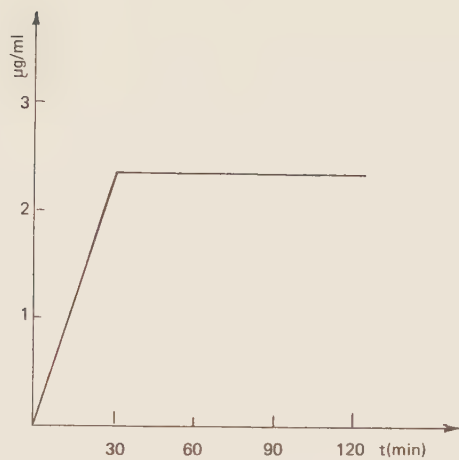


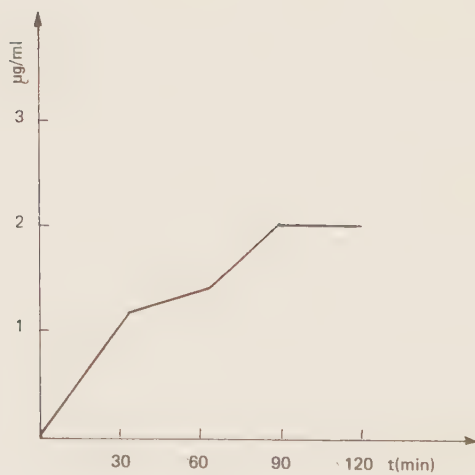
Abb. 22

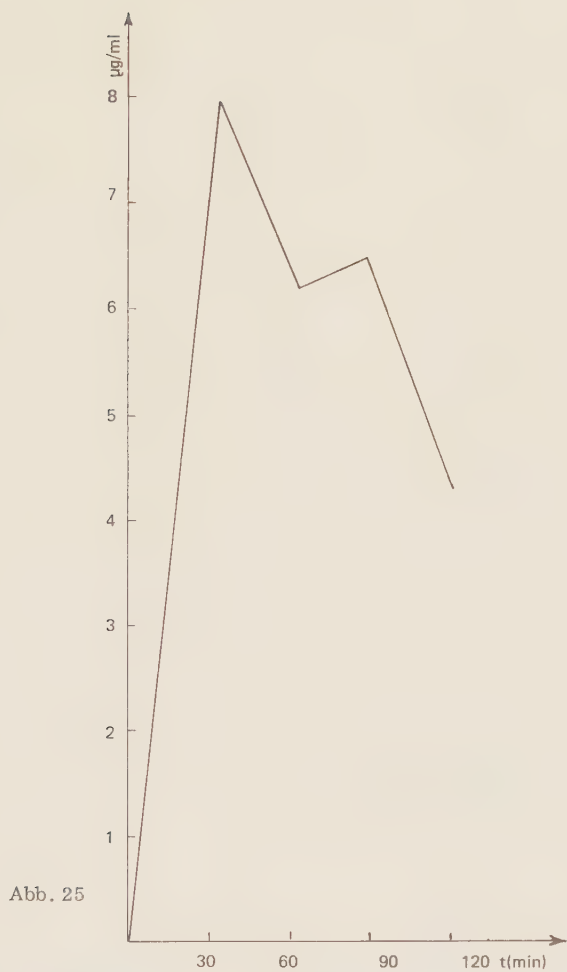


Abb. 23



Abb. 24









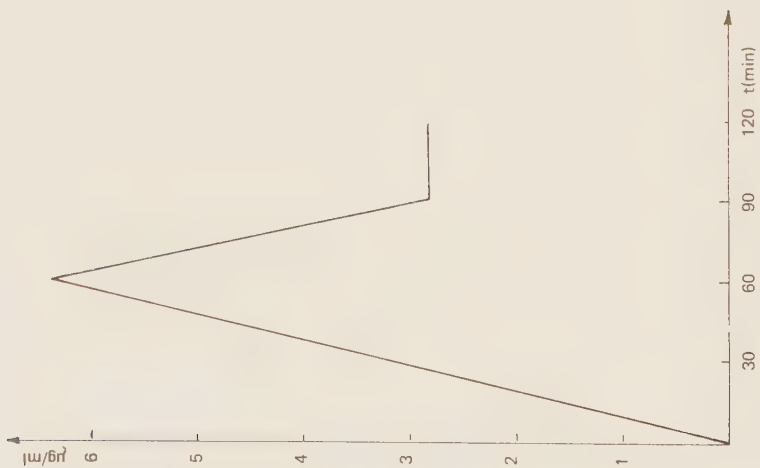


Abb. 28

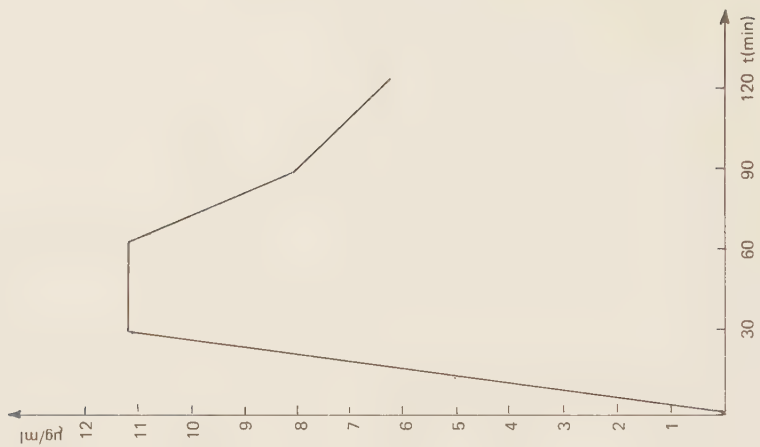
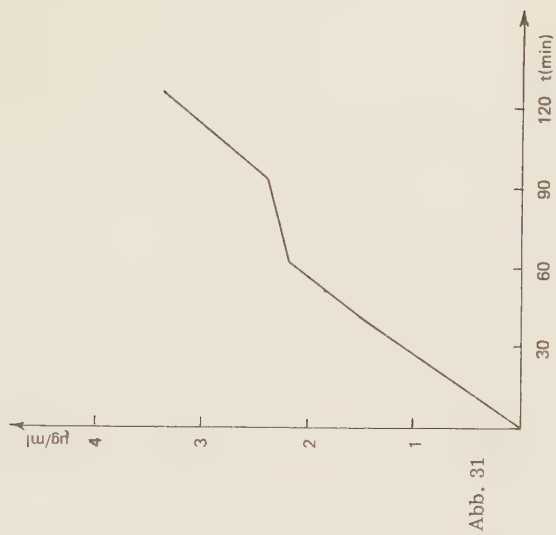


Abb. 29



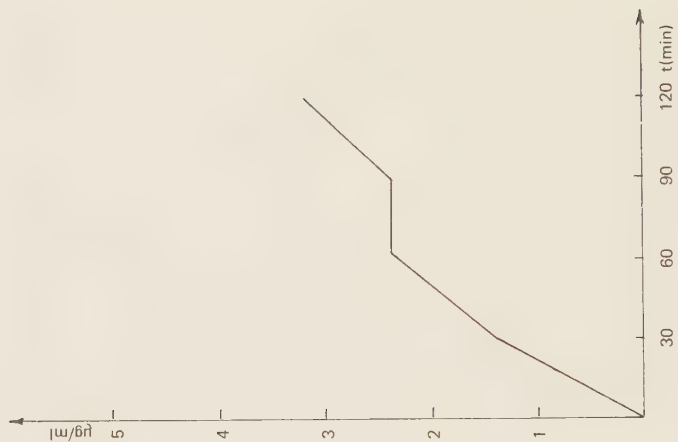


Abb. 33

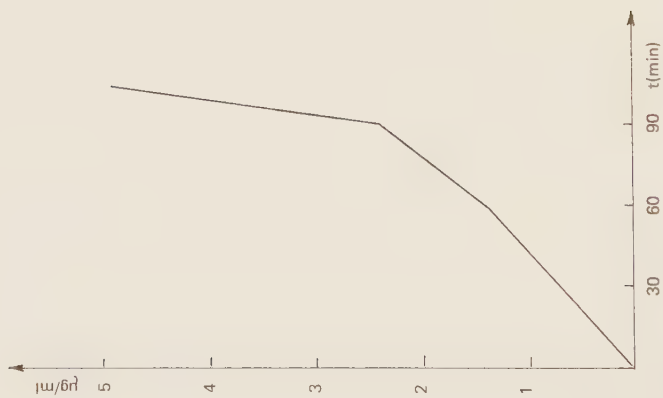


Abb. 32

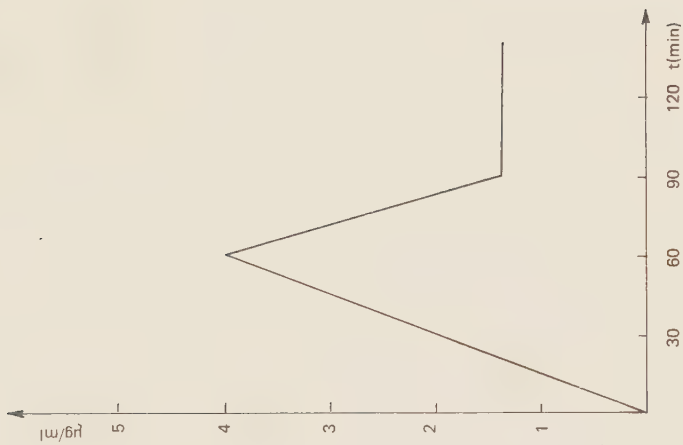


Abb. 35

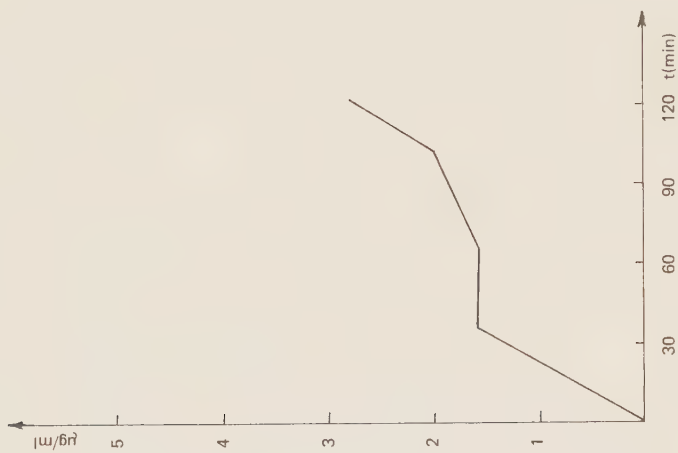


Abb. 34

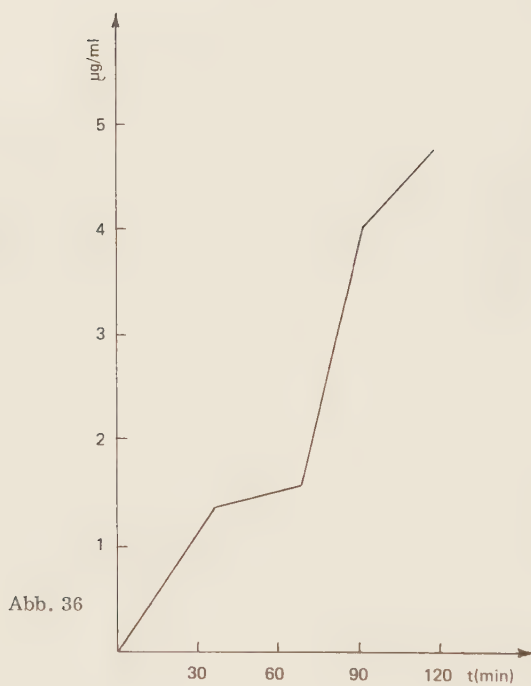


Tabelle 3: Ampicillin-Serumspiegel in µg/ml

Charge	Proband	20'	60'	90'	120'	Abb.
7 A	1	-	4,4	4	4	20
12 A	2	1,4	2,4	2,4	2,4	21
16 A	3	-	2,5	4	4	22
20 A	4	-	-	2,2	-	23
22 A	5	1,2	1,4	-	2	24
9 B	6	-	-	10	4	26
11 B	7	1,4	3,2	2	2,2	27
13 B	8	-	6,4	2,2	2,2	28
17 B	9	11,2	11,2	8	6,4	29
19 B	10	1,4	2,4	4	4,2	30
8 C	11	-	1,4	2,4	4,9	32
8 C	12	1,4	2,4	2,4	2,2	33
10 C	13	1,2	1,2	2	2,2	34
15 C	14	-	4	1,4	1,4	35
18 C	15	1,4	1,4	4	4,2	36

Tabelle 4 : Ampicillin-Urinspiegel in µg/ml, Zeit in Stunden

Proband	1. Abnahmez.	2. Abnahmez.	3. Abnahmez.
2	800 (2 1/4)		
7	800 (2 1/4)		
12	800 (2 1/4)		
14	400 (1)	400 (2 1/2)	200 (5 1/2)
3	1600 (3)	200 (6 1/4)	

IV. Diskussion

IV.1. Vergleich von Ampicillin-Saft mit Pivampicillin-Saft und -Kapsel

Welche Bedeutung haben nun die Ergebnisse der beiden Versuchsreihen für die Anwendung des neuen Pivampicillin-Saftes verglichen mit oral-verabreichtem Ampicillin? Unter gleichen Versuchsbedingungen wurden nach Pivampicillin-Gaben, die äquimolaren Mengen von 2,5 % Ampicillin in Saftform entsprachen, 2-3 mal höhere Serumspiegel erzielt als nach 2,5 %igem Ampicillin-Saft, gleich hohe nach einer halben Pivampicillin-Dosis. Bei Erwachsenen wurde eine 90 %ige Resorption von Pivampicillin nach Kapseleinnahme gefunden und etwa 3 mal höhere Serumspiegel als nach Ampicillin oral. (4) Aufgrund seines dipolaren Charakters wird orales Ampicillin schlechter resorbiert; (34) es gelangt demnach ein Teil in die unteren Darmabschnitte. Dies kann zu später noch zu erörternden Nebenwirkungen führen.

Wegen seiner besseren Resorbierbarkeit ist der von uns geprüfte Pivampicillin-Saft dem 2,5 %igen Ampicillin-Saft vorzuziehen, falls nicht im Laufe der Zeit andere Nebenwirkungen dieser Präparation beobachtet werden: Sie enthält z.B. halbsoviel Substanz

pro ml Saft wie die üblichen Ampicillin-Saft-Präparate, also statt 5 % nur 2,5 %. Auch für 5 %ige Ampicillin-Saft-Präparate gilt als obere Grenze 2 µg/ml. (8)

Wenn man die unter gleichen Versuchsbedingungen (Reihenverdünnungstest) im selben Labor gefundenen Serumspiegel nach Pivampicillin-Kapsel-Einnahme mit den Ergebnissen dieser Versuchsreihen vergleicht, muß zugegeben werden, daß wie bei anderen Präparaten auch die Kapselform dem Saft überlegen ist. (2) So erreichten Probanden, die eine Pivampicillin-Kapsel-Dosis entsprechend 500 mg Ampicillin-Äquivalent erhielten, durchschnittlich 14 µg/ml als Serumspiegelspitzenwert. Bei 250 mg Ampicillin-Äquivalent lag ihr durchschnittlicher Spitzenwert sogar noch bei 12 µg/ml. (2)

Die hohen Serumspiegel nach Pivampicillin-Saft-Einnahme lassen die Frage auftauchen, ob man nicht in manchen Fällen auf eine i.m.-Applikation von Ampicillin zugunsten einer oralen Pivampicillin-Gabe verzichten kann. Es liegen Untersuchungen anderer Autoren vor, die einen Vergleich von Pivampicillin und Ampicillin in pharmakologischer Hinsicht zum Ziel hatten, aus denen sich ergibt, daß ähnliche Blutkonzentrationen nach oraler Pivampicillin-Gabe wie nach i.m.-Applikation äquivalenter Mengen Ampicillin erreicht wurden. (11, 15)

Gerade für die Pädiatrie bedeutet dies eine Behandlungserleichterung, da auf die gefürchtete Spritze verzichtet und eine Therapie auch außerhalb der Klinik leichter durchgeführt werden kann.

Hinsichtlich der Einsetzbarkeit der Pivampicillin-Präparate läßt sich Folgendes feststellen:
Die Empfehlung der ICS (International Collaborative Study) (8), die einen Grenzwert für orales Ampicillin bis 2 µg/ml Empfindlichkeit für alle Erreger festlegte, kann für Pivampicillin-Saft auf 4-5 µg/ml, für Pivampicillin-Kapseln sogar auf 6-8 µg/ml heraufgesetzt werden. Das bedeutet, daß auch bei Resistenzsteigerung bisher empfindlicher Keime mit Pivampicillin-Saft und -Kapseln noch eine erfolgreiche Ampicillintherapie durchgeführt werden kann. Solche Resistenzsteigerungen sind für Haemophilus Influenzae, Staphylokokkus aureus, Enterokokken und E. Coli möglich. (siehe weiter unten)

IV.2. Formen der Resistenz und die Möglichkeit ihres Auftretens bei Ampicillintherapie

Natürliche Resistenz ist die stets vorhandene natürliche Unempfindlichkeit einiger Bakterienstämme gegen ein bestimmtes Antibiotikum, wie man es etwa bei Klebsiella und Ps. aeruginosa gegen Ampicillin findet. (35)

Ampicillin hat hier in seinem Wirkungsspektrum eine Indikationslücke.

Als primäre Resistenz wird das unempfindliche Verhalten einiger Einzelorganismen einer sonst sensiblen Bakterienpopulation bezeichnet, die keinen vorherigen Kontakt mit dem Chemotherapeutikum hatten. Unter dem Selektionsdruck des Antibiotikums kommt es zu einer gesteigerten Vermehrung der resistenten Varianten. (37) Diese Form ist bei kritikloser und zu häufiger Anwendung von Antibiotika gerade in den letzten Jahren vermehrt beobachtet worden.

Bei sekundärer Resistenz handelt es sich um das Phänomen, daß empfindliche Keime ihre Sensibilität bei mehr oder weniger langem Kontakt mit einem Antibiotikum verringern oder ganz verlieren. (35,37) Dies ist vor allem bei Unterdosierung zu befürchten. Aufgrund von in-vitro-Versuchen lassen sich 2 Typen dieser Resistenzentwicklung unterscheiden:

One-step-mutation

Schon bei einmaligem Kontakt mit dem Antibiotikum werden resistente Varianten induziert, die hohe bis höchste Resistenzgrade aufweisen. Dies ist von der Konzentration des Chemotherapeutikums unabhängig, geht schnell

und stufenlos vonstatten. Dieses Verhalten beobachtet man z.B. beim Streptomycin, aber nicht beim Ampicillin. (35,37,38)

Multiple-step-mutation

Im Unterschied zur one-step-mutation kommt es bei der multiple-step-mutation zu einer langsamen, schrittweisen Resistenzausbildung, die nur schwache bis mittlere Grade erreicht. Man findet dieses Phänomen z.B. bei Penicillinen. Dieses Verhalten ist konzentrationsabhängig, d.h. bei höheren Serumspiegeln seltener als bei niedrigen, also ein weiterer Vorteil von Pivampicillin gegenüber oralem Ampicillin.

Der gesamte Komplex der Resistenzausbildung ist von Resistenzmechanismen abhängig, die im Bakterien-genom fixiert sind und an nachfolgende Generationen weitergegeben werden. (37) So verhält es sich bei primärer und sekundärer Resistenz. Mutationen hingegen stellen keine Abwehrreaktion gegen das Chemotherapeutikum dar, sie sind ungerichtet und werden nicht vererbt. Dem Antibiotikum fällt hier lediglich selektive Rolle zu, es verhilft resistenten Varianten zu gesteigerter Vermehrung und erhält dadurch eine Infektion aufrecht. Bei Menschen mit geschwächter Abwehrkraft führt dies zum infektiösen Hospitalismus (*Ps.aeruginosa*), der durch

sogenannte Opportunisten mit geringer Pathogenität unterhalten wird, wenn die normale Flora etwa durch Ampicillin u.a.-Dauertherapie verdrängt wurde.

Außer den besprochenen Resistenzmechanismen kennt man noch die übertragbare Resistenz, bei der 3 Gruppen unterschieden werden:

Transformation

Transduktion

Konjugation

Die Übertragungsfrequenz bei der Transformation ist nicht hoch, da die freie, chemisch-reine DNS, die hierbei von einer lysierten Donatorzelle auf eine kompetente Akzeptorzelle übergeht, den "Umwelteinflüssen" nur schlecht gewachsen ist. Die übergegangene Information wird von der Empfängerzelle repliziert: enthält sie also die Ausbildung für Resistenz, so wird der Akzeptor unempfindlich gegen das Chemotherapeutikum.

Bei der Transduktion findet im Prinzip der gleiche Vorgang statt, nur wird zur Übertragung der DNS ein lyso-gener Phage benutzt.

Bei der Konjugation schließlich ist der direkte Kontakt von Donator- und Akzeptorzelle zur Übertragung der genetischen Information notwendig.

Mit der Konjugation vergleichbar ist die episomale, die eigentliche infektiöse Resistenz. Episome sind extrachromosomale, unabhängige Genelemente, die häufig Resistenzträger sind und bei der Konjugation zwischen 2 Zellen übertragen werden. Durch Übertragung dieser auch R (=Resistenz)-Faktoren genannten Partikel können bis zu 7 Mehrfachresistenzen auch von apathogenen auf pathogene Keime übermittelt werden. (37, 38)

Die Wirkung beruht auf Fermenten (38), die Antibiotika spalten, z.B. β -Laktamase von Enterobakterien das Ampicillin. Folgende biologischen Mechanismen lassen sich nennen, die einen Keim befähigen und anregen Resistenz zu entwickeln:

1. Abbau bzw. Inaktivierung des Chemotherapeutikums durch Ektoenzyme (z.B. Penicillinase)
2. Verminderung der Permeabilität der Zytoplasmamembran und/oder subzellulärer Elemente
3. Vermehrte Bildung von Enzymen, die in ihrer Aktivität durch das Antibiotikum beeinträchtigt werden
4. Anpassung an die durch Antibiotikumwirkung veränderte Stoffwechsellage.

(37)

Für Ampicillin trifft vorwiegend 1. und 3. vermutlich bei der Zellwandsynthese zu. Die Leistung ist genetisch fixiert und wird nach den Vererbungsgesetzen weitergegeben. (37)

Eine spezielle Übertragungsart findet sich bei den Staphylokokken. In extrachromosomalen Partikeln, den Plasmiden, wurde die Information für Penicillinase-Synthese festgestellt. (38) Durch diese Plasmide kann von Penicillinase-resistenten Stämmen auf Penicillinase-empfindliche Populationen das Resistenzverhalten übertragen werden und damit eine Therapie mit nicht-Penicillinase-stabilen Penicillin unmöglich machen, also auch mit Ampicillin.

Bei Blättchentests mit staph. aureus muß der Hemmhof von Penicillin und Ampicillin verhältnismäßig größer sein als bei anderen Keimen, um den Keim als empfindlich bezeichnen zu dürfen. Erst nach Standardisierung der Blättchentests in allen Labors nach Empfehlung der Internationalen Arbeitsgemeinschaft (24) sind prozentuale Angaben über Empfindlichkeit von staph. aureus verwertbar. So sind die unterschiedlichen Angaben verschiedener Autoren erklärbar, die z.T. 65 % (30) resistente und wie Ritzerfeld (33)

35 % vollsensibel und bis 65 % empfindliche, also nur 35 % resistente Keime fanden.

Vielleicht auf unterschiedlichen Testmethoden beruhen die differierenden Ergebnisse zweier Studien über *Haemophilus Influenzae*. Dabei zeigte die amerikanische Abhandlung die Möglichkeit der schrittweisen Resistenzsteigerung bis 3,1 µg/ml für H.I. bei zweierlei Keimeinsaat gegen Ampicillin (7), während in der englischen Arbeit alle 68 getesteten H.I.-Stämme sensibel waren. (39)

Für Deutschland liegen keine vergleichbaren quantitativen Befunde vor, so daß bisher offenbleibt, ob Ampicillin-oral für *Haemophilus Influenzae* ausreicht oder in Zukunft besser Pivampicillin notwendig wird.

IV.3. Bedeutung des Resistenzverhaltens für die Therapie
An folgenden Beispielen soll erläutert werden, welche Folgen sich aus dem Resistenzverhalten bestimmter pathogener Keime für den klinischen Bereich ergeben.

Naumann (25) gibt an, daß *E. Coli* und coliforme Bakterien meist erst über 2 µg/ml auf Ampicil-

lin empfindlich sind. Das bedeutet im Hinblick auf die Therapie, daß eine orale Gabe von Ampicillin nur bei Harnwegsinfekten erfolgsversprechend ist. *Proteus mirabilis* - nach *E. Coli* der häufigste Erreger bei Harnwegsinfekten - ist wenigstens noch zu 50 % unter 2 µg/ml sensibel gegen Ampicillin.

Ritzerfeld stellt fest, daß gegen Ampicillin nur 12 % von *E. Coli*, von *Proteus* nur 25 % vollsensibel sind. (33) *E. Coli* zeigt nach seinen Untersuchungen 50 % Resistenz gegen Ampicillin. Die anfänglich guten Therapieerfolge mit Ampicillin-Präparaten bei Staphylokokken-Infektionen sind im Laufe der Zeit infolge von Resistenzentwicklung auf 45-35 % Empfindlichkeit zurückgegangen. (30) Wie im Abschnitt "Resistenz" ausgeführt, handelt es sich hierbei um durch Plasmide übertragene Resistenz, die die Bildung von Penicillinase induziert und damit das nicht-Penicillinase-stabile Ampicillin unwirksam macht.

Für eine erfolgreiche Therapie ist es also günstig, wenn höhere Ampicillin-Serumspiegel herrschen, damit auch resistenter gewordene Keime im Rahmen ihrer Empfindlichkeit angesprochen werden können. In diesem Zusammenhang bedeutet das getestete Pivampicillin-

Präparat einen Fortschritt für eine erfolgreiche Therapie.

IV.4. Hauptanwendungsgebiete für Pivampicillin

IV.4.1. Haemophilus-Influenzae-Infektionen

Vor allem in der Pädiatrie kommt der Behandlung mit Ampicillin und damit auch mit Pivampicillin bei Haemophilus-Influenzae-Infektionen sehr große Bedeutung zu. Stille (36) hält eine hochdosierte Anwendung von Ampicillin bei durch H.I.hervorgerufener Meningitis einer Behandlung mit Chloramphenicol für gleichwertig.Im Hinblick auf die mit Pivampicillin-Saft erzielten sehr hohen Serumspiegel bedeutet dies,daß bei frühzeitiger Gabe von Pivampicillin gegebenenfalls auf eine parenterale Verabreichung von Ampicillin verzichtet werden kann.(35)Weit häufiger als die genannte Meningitis ist H.I.der Erreger bei Erkrankungen der oberen Luftwege, z.B.bei Bronchitis,Laryngitis und Otitis.Man verabreicht bei Erwachsenen z.B.bei chron.Bronchitis 2-4 g Ampicillin per os pro Tag.Daraus folgt für diese Arbeit, daß hier ebenfalls eine Pivampicillintherapie indiziert ist.(35)

Aus Untersuchungen (39) von 68 H.I.auf ihre Resistenz gegenüber Ampicillin,fand man,daß alle Stäm-

me bis 0,25 µg/ml sensibel waren, also die in beiden Versuchsreihen erzielten Serumkonzentrationen alle Erreger im Rahmen ihrer Empfindlichkeit erfasst hätten.

Bei einer Testung von 101 H.I.-Stämmen vom Typ B fand man nur bei 18 eine Resistenz gegen Ampicillin, die MHK von 3,1 µg/ml wäre aber noch Empfindlichkeitsbereich des getesteten Pivampicillin-Saftes gewesen. (7)

Nilson (26) berichtet von Untersuchungen an 306 Kindern unter 3 Jahren, die an akuter Otitis media erkrankt waren; es wurde neben anderen Medikamenten auch eine Therapie mit oralem Ampicillin vorgenommen. Es ergaben sich bei H.I.-Serumspiegeln, die zur Bakteriostase ausreichten. Wie dieses Beispiel zeigt, gehört eine durch Haemophilus Influenzae hervorgerufene Otitis media ebenfalls zum Indikationsbereich des Pivampicillin. Da diese Erkrankung bevorzugt bei Kindern auftritt, spielt das Gesagte für die Pädiatrie eine große Rolle.

IV.4.2. Enterokokken-Infektionen

Legler (19) weist auf sehr gute Heilerfolge mit Ampicillin bei Erkrankungen der Harn- und Gallenwege hin. Da Enterokokken zu einem erheblichen Prozentsatz am Auftreten von Infektionen in diesem Gebiet beteiligt

sind, bietet sich ebenfalls eine Therapie mit Pivampicillin-Saft an, da er zu 65-70 % im Urin ausgeschieden wird. (4,11,27) In der Galle wurden für Pivampicillin höhere Werte als für Ampicillin festgestellt. Durch Enterokokken hervorgerufene Gallenwegserkrankungen gehören damit auch zum Indikationsbereich von oralem Pivampicillin. Gegenüber den meist angewandten Tetracyclinen haben sie den Vorteil einer geringeren Toxizität. (28) Die in den Versuchsreihen erzielten hohen Harnspiegel lassen sich somit therapeutisch gut nutzen. Durch Probenecid kann die Ausscheidungsrate herabgesetzt und damit der Harnspiegel noch erhöht werden, ohne daß man befürchten muß, durch Kumulation in den Bereich toxischer Werte zu gelangen.

IV.4.3. Salmonellen-Dauerausscheider

Über sehr gute Therapieerfolge berichtet Legler (19) vor allem bei *S. typhi* und *S. paratyphi*, sowie *S. murium*. Es erwies sich Ampicillin als sicherstes Medikament bei der Behandlung von Typhus und Paratyphus-B-Dauerausscheidern. Bei akuten Salmonelleninfektionen ist es dem Chloramphenicol gleichwertig. (19) Besonders wegen der höheren Gallenspiegel ist zur Zeit bei oraler Behandlung das Pivampicillin vorzuziehen.

Als weitere Hauptindikationen sind die Nachbehandlung bei eitriger, ungeklärter Meningitis, Salmonellen-Endokarditis, -Osteomyelitis, -Meningitis und Listeriose zu nennen. (35)

Bei Harnwegsinfektionen tritt häufig E.Coli auf, der zu 1/2 bis 1/3 gegen Ampicillin resistent ist. Aus diesem Grund soll erst nach Austestung des Keimes mit der Therapie begonnen werden. Falls trotz Resistenznachweis aus der Testung die Therapie mit Pivampicillin erfolgreich ist, sind dafür die hohen Harnspiegel verantwortlich zu machen.

Proteus mirabilis spricht auf eine Ampicillin- und damit Pivampicillin-Behandlung gut an; diese Präparate sind dem Gentamycin und den Oral-Cephalosporinen bei diesem Erreger oft überlegen.

Haemophilus Influenzae, Enterokokken und Proteus mirabilis gehören also in jedem Fall zum Indikationsbereich des Pivampicillin.

IV.5. Vergleich der möglichen Nebenwirkungen von Pivampicillin und Ampicillin

Ob ein Medikament eine befriedigende Anwendung findet,

hängt weitgehend vom Auftreten und der Schwere möglicher Nebenwirkungen ab. Am Gesamtverbrauch der Antibiotika sind die Penicilline mit einem hohen Anteil von 30 % (6) beteiligt; das ist auf ihre große therapeutische Effektivität und ihre geringe Toxizität auch über einen breiten Dosisbereich zurückzuführen. Häufigste Komplikation bei Penicillintherapie ist das Auftreten einer Allergie (0,5-10 %), da Penicilline und ihre Abbauprodukte eine hohe Immunogenität besitzen. Mit ca. 50 % sind sie am Gesamtaufreten von Arzneimittelallergien beteiligt. (6)

IV.5.1. Allergie

Die Ausbildung einer Penicillinallergie wird durch verschiedene Faktoren bestimmt:

- a) Bei Bestehen einer allergischen Diathese ist bei Personen mit anderen Allergien auch eher mit dem Auftreten einer Penicillinallergie zu rechnen.
- b) Die Art des Penicillins ist ausschlaggebend; man beobachtet bei Anwendung von Ampicillin weit häufiger Hautreaktionen als nach Applikation von Penicillin G oder V. Die Unterscheidung zur echten Penicillinallergie ist oft schwer.
- c) Die Applikationsart der Penicilline ist von Bedeutung; es tritt nach oraler Gabe weit seltener eine Allergie auf als nach parenteraler Verabreichung.

Bei i.m. Applikation kommt der allergisierende Effekt des Anästhetikums z.B. des Procain noch hinzu. Gerade auch unter diesem Gesichtspunkt bietet orale Gabe einen wesentlichen Vorteil bei der Behandlung. (35)

- d) Je nach Zustand des lymphoretikulären Systems tritt bei Patienten mit infektiöser Mononukleose meist eine Ampicillinallergie bzw. ein Exanthem auf.
- e) Durch antibiotikumhaltiges Fleisch, ebenso durch chron. Pilzkrankungen oder Kontakt mit Schimmelpilzen kann eine Präsensibilisierung stattgefunden haben. (6)

Für die Ausbildung einer allergischen Reaktion ist immunphänomenologisch das Zusammenspiel "eines Antigens (Allergens) mit den durch spezifische Sensibilisierung induzierten Antikörpern (Ig E) und Immunzellen (zelluläre Immunität)" verantwortlich. (6)

Penicillin allein führt nicht zu einer Allergie, vielmehr das Wirken seiner zusätzlichen Stoffe; es muß in jedem Fall durch Kopplung des Haptens Penicillin an ein Protein als Trägersubstanz zum Vollantigen werden. Viel besser als Penicillin G sind mehrere seiner Um- und Abbauprodukte zur Bildung dieser "immunogenen Konjugate" geeignet. Man trifft eine Einteilung in "major" bzw. "minor determinants", wobei gegen "major deter-

minants" häufiger Antikörper gebildet werden.

Da alle Penicilline von der 6-Amino-Penicillansäure abgeleitet sind, ergibt sich trotz verschiedener Wirkungsspektren die Möglichkeit einer Allergie bei Behandlung mit verschiedenen Penicillinen. Die chemisch ähnlichen Cephalosporine bilden hier eine Ausnahme, sie stellen daher eine Ausweichmöglichkeit bei der Behandlung dar, da nur bei 7 % aller Penicillinreaktionen eine Kreuzallergie mit den Cephalosporinen vorliegt. Das Gleiche gilt teilweise auch für Ciclacillin und Epicillin.

Immunologisch werden allergische Sofort- und Spätreaktionen unterschieden. Erstere vom anaphylaktischen oder Reagintyp (γ E) sind gefährlicher, aber sehr selten. Sie verbieten die Anwendung aller penicillinähnlichen Stoffe. 0,015-0,04 % der Penicillinbehandelten erkrankten an einer Allergie dieses Typs, die Letalitätsquote beträgt 0,0015-0,002 % . (6) Die Auslösung der Phänomene ist nicht an ein bestimmtes Präparat gebunden und weder von der Dosis noch der Applikationsart abhängig. Leider schließt eine vorherige Hauttestung nicht ausreichend sicher einen anaphylaktischen Schock aus.

Prognostisch weit günstiger verlaufen Reaktionen vom Typ der Serumkrankheit. Nach 8-14 tägiger Antibiotikatherapie äußert sich die Allergie in Form von Urtikaria oder Erythema-multiforme-ähnlichen Eruptionen mit oder ohne Fieber, Kreislaufbeschwerden und allgemeinem Krankheitsgefühl. Es kann am Rumpf und an den Extremitäten zu polymorphen Exanthenen kommen, die aber auch bei fortgesetzter Therapie wieder zurückgehen. Sie stellen also keine echte allergische Reaktion dar, sind jedoch für Ampicillin typische Erscheinungen. Meist bilden sie sich innerhalb von 3-5 Tagen wieder von selbst zurück im Gegensatz zur echten Allergie, die sich meist unter dem Bild einer Urtikaria zeigt. Es kann dabei zu makulösen und makulo-papulösen Hauteffloreszenzen kommen, die häufig vom Rumpf ihren Ausgang nehmen und sich auf die Extremitäten - bevorzugt an der Ellenbeuge und in der Kniegelenksregion - ausbreiten. Bei ihrem Auftreten muß das Präparat sofort abgesetzt werden. Patienten mit infektiöser Mononukleose reagieren wie gesagt mit 100 %iger Wahrscheinlichkeit auf Ampicillin allergisch.

IV.5.2. Resorption in Abhängigkeit von der Magenfüllung
Während die Resorption von Ampicillin bei oraler Gabe nach dem Essen beeinträchtigt ist, beobachtet man dies bei oralem Pivampicillin nicht, es wird im Gegenteil an-

geraten diese Medikamente mit Milch oder nach dem Essen einzunehmen, damit dadurch eventuell auftretende Beschwerden im Intestinaltrakt vermieden werden. Die Resorption soll durch die Magenfüllung sogar noch beschleunigt und verbessert werden. (10) Die Versuchspersonen hatten vonseiten des Magen-Darm-Traktes weder am Versuchstag noch an den darauffolgenden Tagen Beschwerden. Andere Autoren fanden eine Abhängigkeit der Resorption von Ampicillin und Pivampicillin von der Art und dem Volumen der Mahlzeit. (28)

IV.5.3. Einfluß auf die Darmflora

Da Ampicillin nur teilweise resorbiert wird und in den unteren Darmabschnitt gelangt, hat es einen merklichen Einfluß auf die Darmflora. Dies führt zu einer Beeinträchtigung der Bacteroidaceae, der Laktobakterien, der Enterokokken und der Ampicillin-empfindlichen Stämme verschiedener Enterobacteriaceaearten. Als Folge resultieren nach oraler Gabe eine Reduktion der Enterokokken und Bifidusbakterien, bei den Bacteroidesarten traten unterschiedliche Reaktionen auf. Anders verhält es sich dagegen bei oraler Gabe von Pivampicillin. Es kommt zu keiner Reduktion der Enterokokken, Bifidusbakterien, der Bacteroidaceae und der Clostridien. Diese Ergebnisse basieren auf Testversuchen an Menschen und

anschliessenden Stuhluntersuchungen.(16)

IV.5.4. Toxizität

In Langzeitversuchen an Hunden und Ratten konnten andere Autoren (4,27,29) selbst bei Höchstdosen und bei Verabreichung über einen längeren Zeitraum hinweg keine Veränderungen der biochemischen und hämatologischen Parameter durch den Einfluß von Pivampicillin nachweisen.Wie schon erwähnt liegt die Toxizitätsgrenze von Pivampicillin im Vergleich zu anderen Antibiotika relativ höher.Die bessere Magen-Darm-Verträglichkeit beruht angeblich auf der geringeren Menge,die nicht resorbiert wird und damit in den unteren Darmabschnitt gelangt.

IV.5.5. Wechselwirkung mit anderen Medikamenten

Bei Langzeitbehandlung von Patienten mit Pivampicillin beobachtete Nilsson (27) keine Wechselwirkung zwischen dem Antibiotikum und anderen gleichzeitig verabreichten Medikamenten wie Psychopharmaka,Herzglykosiden,Sedativa und Hypnotika

IV.6. Andere mit Pivampicillin vergleichbare, oral-
verabreichbare Breitbandantibiotika in der
Pädiatrie

Es soll geprüft werden, welche oral-einsetzbaren Breitbandantibiotika sich mit dem Indikationsbereich des Pivampicillin überschneiden und wie sie zu bewerten sind:

Zuerst sind die eingangs schon angesprochenen Derivate des Ampicillins zu nennen, nämlich Epicillin, Ciclacillin, Amoxycillin, und das Penicillinderivat Azidocillin.

Epicillin zeigt ein ähnliches Wirkungsspektrum wie Ampicillin, hat angeblich eine geringere Allergierate und eine bessere Resorption als Ampicillin.

Ciclacillin soll ebenfalls eine geringere Allergiequote haben, aber schlechter resorbiert werden als Ampicillin; außerdem zeigt es in-vitro und im Tierversuch eine geringere Wirkungsintensität. (18)

Amoxycillin hat ein dem Ampicillin entsprechendes Wirkungsspektrum, zeigt fast vollständige Resorption, ist aber auf Haemophilus Influenzae nur

halb so wirksam wie Pivampicillin.(35)

Azidocillin ist speziell oral und parenteral bei Haemophilus-Influenzae-Infektionen indiziert, sonst zeigt es eine Wirksamkeit wie Oral-Penicilline, da Enterobakterien resistent sind. Die Serumeiweißbindung beträgt 84 % !, die Allergierate 3-4 %.
(Firmenprospekt)

Die pharmakologischen Eigenschaften wie die z.T. glomeruläre Ausscheidung - im Gegensatz zur tubulären von Ampicillin -, Gewebediffusion und Resistenzverhalten spezifischer Keime sind bei diesen Präparaten noch nicht genügend ausgetestet, so daß über ihre endgültige Wertigkeit gegenüber dem oralen Pivampicillin und Ampicillin noch keine eindeutige Aussage gemacht werden kann.

Bei Bagatellinfektionen im Kleinkindesalter genügt meist eine Behandlung mit oralem Penicillin oder i.m.-Applikation von Penicillin, wobei Strepto-, Pneumo- und Meningokokken, die die häufigsten Erreger bei Erkrankungen der oberen Luftwege nach den Viren darstellen, gut, Staphylokokken und Haemophilus Influenzae dagegen weniger gut auf die Therapie ansprechen.

In diesem Zusammenhang sind außerdem die Cephalosporine zu nennen, die auch in der Pädiatrie als Cephalixin-Saft ihre Anwendung finden. Man kann mit ihnen nach oraler Gabe ausreichend hohe Serumspiegel erreichen; bei Staphylokokken-Infektionen sind sie gut wirksam, ebenso bei E. Coli, Klebsiella und Proteus. Bei Haemophilus-Influenzae-Infektionen sind sie dagegen weniger erfolgreich, auch wenn sie bei in-vitro-Ver-suchen Wirksamkeit zeigen. Sie sind kaum toxisch und haben eine geringere Allergiequote. (7)

Gute Wirksamkeit nach oraler Gabe zeigt die Verbindung von Trimethoprim mit Sulfamethoxal (Bactrim^R). Bei Langzeitbehandlung von grampositiven und gramnegativen Erregern ist eine Resistenzentwicklung bei Klebsiella und Haemophilus Influenzae zu beobachten, die aber für die klinische Anwendung bisher noch keine Einschränkung bedeutete. (35) Das Präparat zeigt ein dem Pivampicillin ähnliches Wirkungsspektrum und eine vollständige Resorption nach oraler Gabe. Bei Enterobakterien ist Testung unumgänglich, ebenso bei Staphylokokken.

Auch die Kombination von Oxacillin^R und Ampicillin zeigt eine gute Wirksamkeit gegen gram-

positive Erreger. Vor allem bei Staphylokokken kann es zu Therapieversagern kommen, da ein Bestandteil von 40-50 % Oxacillin oder Cloxacillin zu gering ist beim Vorhandensein von Penicillinasebildnern. (35)

Andere Präparate mit einem ähnlichen Wirkungsspektrum bei Infektionen der oberen Atemwege wie Ampicillin haben eine mangelhafte Resorption wie beispielsweise Erythromycin und Lincomycin für H.I. (39), eine ausreichende für grampositive Erreger. Oder sie zeigen Nebenwirkungen wie die Tetracycline, die bei Kindern bis zu 7 Jahren schwere Zahnschäden hervorrufen und damit in der Pädiatrie keine Anwendung finden können. Außerdem zeigen sie eine hohe Resistenzquote bei Haemophilus Influenzae. (39) Chloramphenicol wird nur bei Meningitis und resistenten H.I.-Stämmen angewandt. (7)

IV.7. Stellenwert und Prüfung der Einsetzbarkeit des

Pivampicillin

Folgende Faktoren müssen bei Pivampicillin bei einer Beurteilung bezüglich seiner Einsetzbarkeit und damit Wirksamkeit in Betracht gezogen werden:

1. MHK, also die Empfindlichkeit des Erregers
2. Lokalisation der Infektion

3. Untersuchung der Serum-, Sekret-, Gewebe- und Urin-
spiegel
4. Berücksichtigung des Dosierungsschemas und der
Dosis (3-4 mal täglich) als Ampicillinäquiva-
lente oral.
5. Pivampicillin im Vergleich mit Ampicillintrihydrat
und -anhydrat, Amoxycillin, Ciclacillin, Epicillin
(Azidocillin).

Diese Punkte müssen einer genauen Prüfung unterzo-
gen werden, wenn man zu einem fundierten Ergebnis ge-
langen will. In-vitro-Versuche allein können nicht be-
weiskräftig sein. Erst wenn eine ausreichende Menge
klinischer Berichte über den Behandlungsablauf und
-erfolg mit Pivampicillin vorliegt mit genauer Aus-
führung der obengenannten 5 Punkte, kann mit Sicherheit
behauptet werden, daß die höheren Spiegel auch kli-
nisch relevant sind.

Die sehr hohen, wenn auch nur während einer
kurzen Phase hohen Spiegel, sind mit Sicherheit für
die Verhinderung einer Sepsis von großer Bedeutung,
da auch wenig empfindliche Keime wenigstens geschä-
digt werden und damit leichter phagozytiert werden
können.

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob nicht bisher schon subinhibitorische Dosen (MHK-Dosen) am Ort der Infektion genügt haben, um zum klinischen Erfolg zu führen, auch wenn im Serum bakterizide Konzentrationen erreicht wurden. Für Pivampicillin ist naheliegend, daß mit höheren Serumspiegeln auch höhere Gewebekonzentrationen erreicht werden, da es als Ampicillin zur Wirkung kommt. Nicht ausreichend belegt ist dies für Cicla- und Amoxycillin u.a., aber anzunehmen.

Auch weniger empfindliche Keime kann man mit oraler Therapie von Pivampicillin ohne die von Ampicillin bekannten Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Trakt bei Dosen von 50-100 mg/kg Körpergewicht hemmen.

Zwar ist Pivampicillin mit der gleichen Allergiefrequenz wie Ampicillin behaftet, bis jedoch neuere Präparate mit nachweisbar geringerer Allergierate erhältlich sind (Epicillin, Azidocillin, Ciclacillin), ist Pivampicillin im Vergleich zu diesen Präparaten mit noch unbekannten Nebenwirkungen der Vorzug zu geben, da es als Ampicillin, dessen biologisches und pharmakologisches Verhalten man kennt, resorbiert wird.

V. Zusammenfassung

Der neue Pivampicillin-Saft kann wie folgt beurteilt werden:

Durch bessere Resorption verglichen mit Ampicillin-Saft lassen sich höhere Serum- und Urinspiegel erzielen, die wiederum auf höhere Gewebespiegel schließen lassen. Diese Tatsache kann therapeutisch so genutzt werden, daß sowohl weniger empfindliche als auch resistenter gewordene Keime, die bisher nicht im Erfassbarkeitsbereich einer oralen Ampicillintherapie lagen, angesprochen werden können. Das getestete Pivampicillinpräparat zeigt das gleiche Wirkungsspektrum wie Ampicillin, vor allem Erreger für Infektionen der oberen Luftwege, der Gallen- und ableitenden Harnwege werden erfasst. Die Nebenwirkungen von Pivampicillin sind noch etwas geringer als bei Ampicillin-Therapie. Vor allem aber die einfachere Art der Applikation bedeutet für die Behandlung von Kindern einen Fortschritt. Konkurrenzpräparate sind zwar schon entwickelt, es bedarf aber noch einer genauen Untersuchung ihrer Nebenwirkungen - vor allem der Allergierate -, bevor sie ebenso vorbehaltlos angewendet werden dürfen. So stellt zum gegenwärtigen Zeitpunkt der getestete Pivampicillin-Saft einen wesentlichen Fortschritt für die Behandlung mit einem Ampicillin-Präparat dar.

Literaturverzeichnis

- (1) Beargie R.A.u.Riley H.D.:Ampicillin:Clinical
and Laboratory Evaluation in Children
Antimicrobial Agents Chemotherapy 1963
S.331-334
- (2) Behrends M.:Anwendung des Reihenverdünnungstestes
als Mikromethode zur Bestimmung von Ampicillinblutspiegeln bei Kindern
Inaugural-Dissertation,München 1975
- (3) Brauß F.W.u.Heyne W.:Serumkonzentration von Ampicillin nach intramuskulärer Injektion
Med.Klin.64 Nr.52,1969
S.2402-2403
- (4) von Daehne W.et al.:Pivampicillin,a New Orally
Active Ampicillin Ester
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1970
S.431-437
- (5) von Daehne W.et al.:Acylmethyl Esters of Ampicillin
Journal of Med.Chem.,1970,13.Jg.Nr.4
S. 607 - 612
- (6) Eckhardt R.:Die Nebenwirkungen der wichtigsten
antibiotisch wirksamen Substanzen
Therapie Woche 23,16 1407,1973
S.2-10
- (7) Emerson B.B.et al.:Hemophilus Influence Type B
Susceptibility to 17 Antibiotics
Journal of Pediatrics 617, April 1975, Vol.86
S.617-620

- (8) Ericsson H. et al.: Report of International Collaborative Study
Acta Path. Microbiol. Scand. B. 1971, Suppl. 217
S. 76 und 77
- (9) Federal Register Sept. 30, 1972; 37 F.R. 20525
- (10) Foltz E. L. et al.: Clinical Pharmacology of Pivampicillin
Antimicrobial Agents Chemotherapy 1970
S. 442-454
- (11) Frederiksen E. et al.: Pivampicillinhydrochlorid ein neues Breitbandantibiotikum zur oralen Applikation
Nordisk Medicin 86, 1971
S. 1376
- (12) Hallmann L.: Bakteriologie und Serologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1950
S. 774-787
- (13) Hennequet A.: L'Ampicilline en Pédiatrie
Gaz. med. Fr. 72, 1965
S. 3301-3303
- (14) Jeppesen F. u. Illum P.: Concentration of Ampicillin in Antral Mucosa Following Administration of Ampicillin Sodium and Pivampicillin
Acta Otolaryng. 73, 1972
S. 428 - 432
- (15) Jordan M. C. et al.: Ein Vergleich der klinischen Pharmakologie von Pivampicillin und Ampicillin
Antimicrobial Agents Chemotherapy 1970
S. 438-441

- (16) Knothe H.u.Lembke U.:Der Einfluß von Ampicillin und Pivampicillin auf die Darmflora des Menschen
Zbl.Bakt.I.Abt.Orig.A.223,3 1973
S. 324 - 332
- (17) Kuschinsky G.u.Lüllmann H.:Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1972
S.239-267
- (18) Lang E.:Antibiotika Therapie
Werkverlag Dr.E.Banaschewski 1975
S. 47
- (19) Legler F.:Die Rolle von Ampicillin in der antibiotischen Therapie
Arzneimittel-Forsch.16,1966,Nr.7
S.814-818
- (20) de Luca R.u.Consolo S.:Tassi serici di ampicillina nel neonato
Minerva pediat.,20,Nr.9 1968
S. 495 - 500
- (21) Marget W.et al.:Investigations on Pivampicillin Treatment in Newborns and Infants
Infektion,München,I.Jg.,1973,Nr.1
S.41-45
- (22) Marget W.:Chemotherapie im Säuglings- und Kindesalter mit neuen halbsynthetischen Penicillinen
III.Internat.Congress of Chemotherapy Vol.II
Thieme Verlag Stuttgart 1964
S.1286-1293

- (23) Marget W.u.Wagner M.:Orale Anwendung von Propicillin,
Ampicillin und Dicloxacillin im Säuglingsalter
Med.Klin.62,1967,Nr.8
S.300-305
- (24) Naumann P.:Zum gegenwärtigen Stand einer Standardi-
sierung der Resistenzbestimmung in Deutschland
Infektion 2,1974,Nr.1 Kurzmitteilung
S.52-55
- (25) Naumann P.:Experimentelle und klinische,Untersuchungen
zur parenteralen Anwendung von Ampicillin
Dtsch.med.Wschr.90,Nr.24,11.Juni 1965
S.1085-1092
- (26) Nilson B.W.et al.:Acute Otitis Media:Treatment Results
in Relation to Bacterial Etiology
Pediatrics,43,Nr.3 1969
S. 351 - 358
- (27) Nilsson L.B.:Langzeitbehandlung mit Pivampicillinhydro-
chlorid
Nord.Med.86,1971
S.1381-1383
- (28) Peitsch W.et al.:Ampicillin-Konzentrationen in Serum
und Galle nach oraler Gabe von Ampicillin und
Pivampicillin
Münch.Med.Wschr.117,1975,7
S.253-258
- (29) Poole J.W.et al.:Physicochemical Factors Influencing
The Absorption of The Anhydrous and Trihydrate
Forms of Ampicillin
Current Therapeutic Research Vol.10,Nr.6,1968
S.292-303

- (30) Pulverer G.:Zur derzeitigen med.Bedeutung und Antibiotikaresistenz von Staphylokokken
DMW 97,18.2.72.,Nr.7
S.252-254
- (31) Reubi F.u.Vorburger C.:Blutspiegel,Ausscheidung und Dosierung von Ampicillin bei Nierenkranken
Klin.Wschr.48Jg.,Heft 1,1970
S.43-50
- (32) Rohwedder H.-J.u.Nagorny J.:Untersuchungen über Blut- und Harnspiegel bei Behandlung mit verschiedenen Antibiotika im Kindesalter
Medizin Heute 18,Heft 12,1969
S.366-368
- (33) Ritzerfeld W.:Bakteriologische Grundlagen der antibakteriellen Chemotherapie der Pyelonephritis
Therapiewoche 24,2,S.113,1974
Im Sonderdruck: S. 13 und 14
- (34) Schmidt-Mende M.et al.:Behandlung von Harnwegsinfektionen mit Pivampicillin
Münch.Med.Wschr.114.Jg.,1972,Nr.39
S.1659-1663
- (35) Simon C.u.Stille W.:Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis
F.Schattauer Verlag Stuttgart 1973
S.3-12,17-36,41-50,61-63,193-196,260-269,233-249
- (36) Stille W.:Hochdosierte Ampicillin-Therapie (10 g tgl.)
Med.Welt 18,6.Mai 1967
S.1111-1114

- (37) Wahlig H.:Probleme der bakteriellen Resistenz
Ärztl.Praxis XXI,Nr.24 1969
S.1399,1415-1418
- (38) Walter A.u.Heilmeyer L.:Antibiotika-Fibel
Georg Thieme Verlag Stuttgart
S.52-59,198-204
- (39) Williams J.D.et al.:Sensibility of Hemophilus
Influence to Antibiotics
Brit.Med.Journal 1974/1
S.134-137

Lebenslauf

Am 11.11.1949 wurde ich, Dorothea Valentine Therese Fischer, als Tochter des Physikers Prof. Dr. Karl-Heinz Fischer und seiner Ehefrau Johanna, geb. Valenta, in München geboren. Nach dem Besuch der Volksschule und des Luise-Gymnasiums in München legte ich dort im Juni 1969 das Abitur ab. Das Studium der Zahnmedizin begann ich im Wintersemester 1969/70 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Am 14.10.70 legte ich die naturwissenschaftliche zahnärztliche Vorprüfung, am 15.4.72 die zahnärztliche Vorprüfung und am 30.7.1975 die zahnärztliche Prüfung ab.

